

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D487/04

A61K 31/519 A61P 15/10

A61P 15/08

/(C07D487/04, 239 : 00,

231 : 00)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02138880.6

[43] 公开日 2004 年 2 月 4 日

[11] 公开号 CN 1472210A

[22] 申请日 2002.8.2 [21] 申请号 02138880.6

[71] 申请人 路德让

地址 450066 河南省郑州市化工路 30 号中原
制药厂家属院 31 号楼 41 号

共同申请人 李志海

[72] 发明人 路德让 李志海

权利要求书 3 页 说明书 11 页

[54] 发明名称 用于治疗性功能障碍的一类化合物

[57] 摘要

本发明公开了治疗性功能障碍的化合物及其制备方法。化合物的结构式如下：该化合物用于治疗性功能障碍，特别是治疗阳痿，功效独特，其固体制剂具有溶出度好，苦味小的特点。



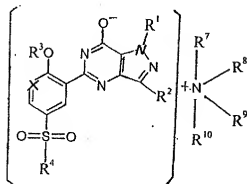
(I)



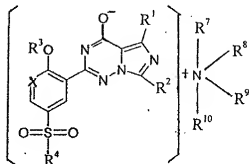
(II)

ISSN 1008-4274

1. 用于治疗性功能障碍的化合物其通式为式 I 和式 II。

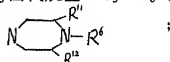


(I)



(II)

其中, R^1 表示为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基或 C_3-C_6 环烷基; R^2 表示氢、取代或未取代的直链或支链的 C_2-C_6 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基或 C_3-C_6 环烷基; R^3 表示取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 链烯或 C_3-C_6 炔基; R^4 表示 NHR^5 基,

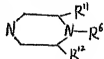


R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 分别表示为取代或未取代的芳基、取代或未取代的直链或支链的 C_1-C_6 烷基; X 表示 C 或 N 。

R^5 表示苄基、2-丁基、环丙基、异丙基、1-甲基-2-吡啶基; R^6 表示氢、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基; R^{11} 、 R^{12} 分别表示为氢、取代或未取代的 C_1-C_3 烷基, R^{11} 和 R^{12} 互为顺式或反式。

2. 根据权利要求 1 所述用于治疗性功能障碍的化合物其特征在于:

R^1 为 C_1-C_3 烷基; R^2 为取代或未取代 C_2-C_6 烷基; R^3 为取代或未取代 C_2-C_6 烷基; R^4 为 NHR^5 基、



取代或未取代的直链或支链的 C_1-C_6 烷基, 特别优选 R^7 、 R^8 、 R^9 均为甲基、 R^{10} 为羟乙基; X 表示 C 或 N 。

R^5 为苄基、2-丁基、环丙基、异丙基; R^6 表示氢、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基; R^{11} 、 R^{12} 分别表示为氢、取代或未取代的 C_1-C_3 烷基, R^{11} 和 R^{12} 互为顺式或反式。

3. 权利要求 1、2 所述的用于治疗性功能障碍的化合物中优选的化合物为：

1) 5-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪基磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-7-(N-β 羟乙基三甲胺基)氧基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶。

2) 2-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪基磺酰基)苯基]-5-甲基-7 正丙基-4-(N-β 羟乙基三甲胺基)氧基-咪唑并[5,1-f][1、2、4]三嗪。

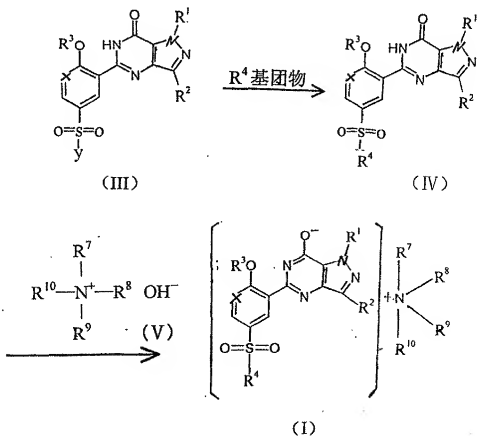
3) 5-[2-乙氧基-5-(3,5-顺式二甲基哌嗪基磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-7-(N-β 羟乙基三甲胺基)氧基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶。

4. 根据权利要求 1、2、3 所述用于治疗性功能障碍的化合物的制备方法，该方法包括：

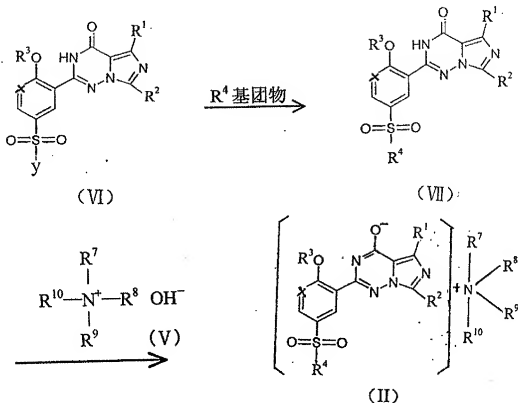
1) 在适当的温度和适当的溶剂条件下，将氯磺酰化合物 III 或 VI 与 R⁴ 基团物反应得到 IV 或 VII；y 为卤素。

2) 在适当的温度和适当的溶剂条件下，将化合物 IV 或 VII 与季铵碱 V 反应得到式 I 或式 II 化合物。

反应路线 1：



反应路线 2:



5. 根据权利要求 4 所述用于治疗性功能障碍的化合物的制备方法涉及的可药用的中间体式 IV 或式 VII 以及可药用盐。

6. 根据权利要求 5 所述用于治疗性功能障碍的化合物的制备方法: 涉及的可药用的中间体式 IV 或式 VII 以及可药用盐为: 5-[2-乙氧基-5-(3, 5-顺式二甲基嘧啶基磺酰基) 苯基]-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-3, 5-顺式二甲基嘧啶基磺酰基) 苯基]-1-甲基-3-正丙基-1, 6-二氢-7H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-酮及可药用盐。

7. 用于治疗性功能障碍的化合物的药物组合物和溶剂合物, 它含有权利要求 1、2、3、5、6 所述可药用的用于治疗性功能障碍的化合物作为活性成份, 该活性成分与其他药物及辅料制备成的药物。

用于治疗性功能障碍的一类化合物

(一) 技术领域:

本发明涉及一类具有治疗性功能障碍特别是阳痿的化合物及其制备方法。属于医药和兽医学技术领域。

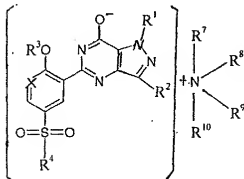
(二) 背景技术:

性功能障碍病特别是阳痿病是常见多发病, 发病率随年龄的增长而增高: 在 40 岁男性中为 5%, 而在 65 岁男性中上升到 15-25%。传统的治疗方法常采用劝慰、激素治疗、血管扩张剂的自注射、假体植入、使用真空装置等。这些疗法存在副作用大、费用高、效果差等缺点。因此, 需要研究开发新的高效治疗药物。

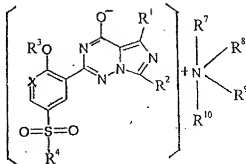
近年来, CN1124926A, CN1325398A, WO99/24433 和 CN1305478A 公布了一系列治疗性功能障碍特别是治疗阳痿的化合物及其酸盐和金属盐。但 these 化合物所形成的盐类味道很苦, 制剂上不宜制成口含片、咀嚼片和口服液, 并且溶解度和溶出度不理想, 为解决这些问题和为患者提供新的选择替代品, 我们发明了一类化合物。

(三) 发明内容:


为了克服目前上述药物存在的口感较差、溶解度和溶出度不理想的缺点, 本发明提供了一类治疗性功能障碍的新化合物及中间体和制备方法、用途。本发明的技术方案是以下述方式实现的: 一种用于治疗性功能障碍的一类化合物, 其通式为:



(I)




(II)

其中 R^1 表示氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基或 C_3-C_6 环烷基； R^2 表示氢、取代或未取代的直链或支链的 C_2-C_6 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基或 C_3-C_6 环烷基； R^3 表示取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 链烯或 C_3-C_6 炔基； R^4 表示 NHR^5 基、； R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 分别表示为取代或未取代的芳基、取代或未取代的直链或支链的 C_1-C_6 烷基；X 表示 C 或 N；

R^5 表示苄基、2-丁基、环丙基、异丙基、1-甲基-2-吡啶基； R^6 表示氢、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基； R^{11} 、 R^{12} 分别表示为氢、取代或未取代的 C_1-C_3 烷基， R^{11} 和 R^{12} 互为顺式或反式；

在式 I 或式 II 中，优选：

R^1 为 C_1-C_3 烷基； R^2 为取代或未取代 C_2-C_6 烷基； R^3 为取代或未取代 C_2-C_6 烷基； R^4 为 NHR^5 基、； R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 分别为取代或未取代的直链或支链的 C_1-C_6 烷基；X 表示 C 或 N；

R^5 为苄基、2-丁基、环丙基、异丙基； R^6 表示氢、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基； R^{11} 、 R^{12} 分别表示为氢、取代或未取代的 C_1-C_3 烷基， R^{11} 和 R^{12} 互为顺式或反式；

本发明包括互变异构体，对映体。各异构体、对映体的混合物或单独的异构体、对映体。

本发明包括上述化合物溶剂合物。

本发明还包括制备方法中涉及的可药用中间体及其可药用盐。包括无机或有机酸盐、金属盐、季铵盐、季铵碱盐。如无机酸盐为盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等。有机酸盐为乙酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、琥珀酸盐、羟基乙酸盐、谷氨酸盐、天门冬氨酸盐等。季铵盐为卤代烷烃所形成的盐，如碘甲烷、溴乙烷、碘乙烷等形成的季铵盐。季铵碱盐如同胆碱形成的季铵碱盐。

本发明特别优选的化合物及中间体是：

1) 5-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪基磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-7-(N-β羟乙基三甲胺基)氧基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶。

2) 2-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪基磺酰基)苯基]-5-甲基-7-正丙基-4-(N-β羟乙基三甲胺基)氧基-咪唑并[5,1-f][1、2、4]三嗪。

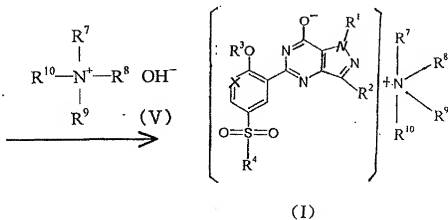
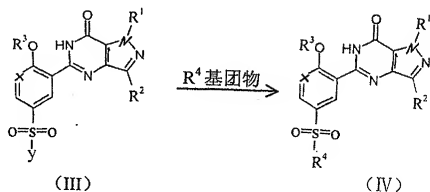
3) 5-[2-乙氧基-5-(3,5-顺式二甲基哌嗪基磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-7-(N-β羟乙基三甲胺基)氧基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶。

4) 5-[2-乙氧基-5-(3,5-顺式二甲基哌嗪基磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮。

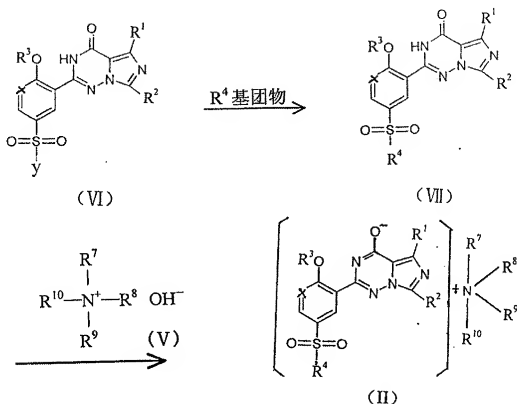
5) 5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-3,5-顺式二甲基哌嗪基磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮。

此外本发明提供了式 I 和式 II 所示化合物的制备方法, 用下面的反应路线表示:

反应路线 1:



反应路线 2:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 X 如前面所限定， Y 代表卤原子，优选氯原子。

反应路线 1 和 2 中式 III 或式 IV 与 R^4 基团物反应，一般在室温下进行，优选在一种溶剂中如含 C_1 - C_3 烷基醇或 C_3 - C_4 -酮中进行，并采用过量的 R^4 基团物以清除副产物(HY)。最优选的溶剂为丙酮。

本发明制备方法最大特点是采用丙酮为溶剂，反应时间短。反应完毕减压蒸出溶剂后，用冰水洗涤所得残留物，即得可直接药用或作为高纯度的中间体化合物。

反应路线 1 和反应路线 2 中 IV 或 VII 同式 V 反应制得式 I 或式 II 化合物。

该反应在 0~150℃ 进行, 选用溶剂为水、 C_1-C_6 烷基醇或醇-水的合适比例混合物。优选温度为 15~60℃, 溶剂为乙醇。

本发明反应的最大特点是采用乙醇为溶剂。在室温下反应, 再加入脱水剂, 如生石灰(优质)微热脱水, 然后过滤, 滤液减压蒸干, 再经溶剂如乙醚、异丙醚处理即得式 I 和式 II 化合物。

本发明反应的另一个特点是可直接将 IV 或 VII 与 V 按一定比例反应后制备溶剂化合物。

式 IV 或 VII 可直接作为药物应用, 或使用其可药用的酸盐、金属盐、季铵盐、季铵碱盐。

此外本发明提供了上述用于治疗性功能障碍的活性成份、药物组合物或溶剂化合物。

本发明提供了药物制剂以及它们的制备方法, 制剂中除了非毒性的、惰性的、适于药用的赋型剂之外, 还含有一种或多种本发明化合物。

本发明的化合物可以口服给药或非肠胃给药, 也可以用其他一般的药物制剂形式使用。

本发明化合物可以与常用的填充剂、粘结剂、润湿剂、崩解剂、表面活性剂、赋型剂相混合, 制成适于口服或非肠胃给药形式。

本发明还包括剂量单位的药物剂量形式, 即剂量形式表现为单个等分形式, 如片剂、胶囊、丸剂、栓剂, 其活性化合物含量相当于单一剂量的分数或倍数。单一剂量所含活性成份化合物的量优选为应用一次给服量, 通常相当于日剂量的全部、一半、三分之一或四分之一。

可提及的优选药用剂量形式是片剂、胶囊、丸剂、颗粒剂、栓剂、溶液剂、乳液、洗剂、粉剂、喷雾剂、混悬剂。

片剂、胶囊、丸剂、颗粒剂可含有一种或几种活性化合物, 以及常规辅料, 例如 (a) 填充剂, 如淀粉、可压性淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、木糖醇; (b) 粘结剂, 如糊精、羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素; (c) 崩解剂, 如低取代羟丙纤维素、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮; (d) 湿润剂, 如乙醇; (e) 润滑剂, 如微粉硅胶、滑石粉、

硬脂酸镁；〈f〉矫味剂，如薄荷醇、食用香料；或者〈a〉-〈f〉所列物质的混合物。

片剂、胶囊、丸剂、颗粒剂可进行常规包衣。

适用于非肠道给药的药物形式为注射剂、冻干粉、栓剂。

本发明特别优选的药物形式为：咀嚼片、口含片、分散片、口服液、粉剂、乳液、洗剂。

上述药物剂量形式除了含有本发明化合物外，还可以含有其它药物活性物质。

本发明的化合物特别是式 I 和式 II 化合物与枸橼酸西地那非相比苦味明显减轻，溶解特别快，因此更适宜口服给药，特别适宜咀嚼片，口含片、分散片、口服液形式给药，可望获得更好的吸收和疗效，而且化合物的剂量可以减少。

另一显著特点是使用 V 为胆碱形成的化合物，该化合物在胃中可转化为氯化胆碱，氯化胆碱具有一定的保肝护肝作用。因此对肝功能不全、年龄较大的患者有一定的益处。

如以下实施例所示，本发明的实际优选的实施方案是说明性的，根据本说明书公开的内容，各种方案和变动对本领域技术人员来说是显而易见的，可根据本发明的精神和范围内，通过适当的修改和改进，从而能够制备出所限定的化合物。

（五）具体实施方式：本发明实施例如下，通过元素分析、红外、NMR 谱说明与假设的结构一致。

实施例 1

制备化合物：5-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪基磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-7-(N-β 羟乙基三甲胺基)氧基-1H-吡唑并[4,3d]嘧啶。

步骤 1：5-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪基磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-1H-吡唑并[4,3d]嘧啶-7-酮的制备。

41.05 克(0.10mol)5-[2-乙氧基-5-(4-氯磺酰基苯基)]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-1H-吡唑并[4,3d]嘧啶-7-酮，820ml 丙酮、30 克(0.3mol)甲基哌嗪。室温混合搅拌反应 20 小时，减压蒸干，余物冷却，用适量冰水洗涤，再用冷乙醇

均匀洗涤、烘干，即得白色固体产物，重 42 克，收率 88.6%。熔点 186—188℃。

元素分析：理论值 C55.68 H6.37 N17.71

实测值 C55.75 H6.47 N17.71

步骤 2：47.40 克(0.10mol)步骤 1 的产物，200ml 无水乙醇，12.10 克(0.10mol)胆碱。室温搅拌反应 30 分钟，加入 30 克氧化钙(生石灰)，在 50℃ 左右搅拌反应，冷却、过滤、滤液经减压蒸干，余物用乙醚研磨得标题化合物，重：51.5 克，收率 89.25%。熔点 85—88℃。

元素分析：理论值 C56.13 H7.50 N16.97

实测值 C56.17 H7.60 N17.00

实施例 2：

制备化合物：2-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪基磺酰基)苯基]-5-甲基-7 正丙基-4-(N-β 羟乙基三甲胺基)氧基-咪唑并[5,1-f][1、2、4]三嗪。

步骤 1：2-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪基磺酰基)苯基]-5-甲基-7 正丙基-4-(N-β 羟乙基三甲胺基)氧基-咪唑并[5,1-f][1、2、4]三嗪-4-酮的制备。

41.05 克(0.10mol)2-[2-乙氧基-5-(氯磺酰基)苯基]-5-甲基-7-正丙基-4-(N-β 羟乙基三甲胺基)氧基-咪唑并[5,1-f][1、2、4]三嗪-4-酮，820ml 丙酮。3.42 克(0.30mol)乙基哌嗪，室温混合搅拌反应 20 小时，减压蒸干冷却，用适量冰水洗涤，冷乙醇洗涤，烘干得到白色固体产物，重 41.5 克，收率 85.04%。熔点：190—195℃。

元素分析：理论值 C56.54 H6.60 N17.20

实测值 C56.56 H6.65 N17.28

步骤 2：48.8 克(0.10mol)步骤 1 的产物，200ml 无水乙醇，12.10 克(0.10mol)胆碱。室温搅拌反应 30 分钟，加入 30 克氧化钙(生石灰)，在 50℃ 左右搅拌反应，冷却、过滤、滤液经减压蒸干，余物用乙醚研磨得标题化合物，重 53.0 克，收率 90.14%。熔点 90—95℃。

元素分析：理论值 C56.83 H7.67 N16.57

实测值 C56.87 H7.77 N16.61

实施例 3:

制备化合物: 5-[2-乙氧基-5-(3,5-顺式二甲基哌嗪基磺酰基)苯基]-3-正丙基-7-(N-β羟乙基三甲胺基)氧基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶。

步骤 1: 5-[2-乙氧基-5-(3,5-顺式二甲基哌嗪基磺酰基)苯基]-1-甲基-1,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮的制备。

41.05 克(0.10mol)5-[2-乙氧基-5-氯磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮, 850ml 丙酮, 34.2 克(0.3mol)顺式 2,6-二噻。在室温下混合搅拌反应 30 小时, 减压蒸干, 冷却, 用适量冰水再用冷乙醇均匀洗涤、烘干, 即得白色固体产物, 重 40.5 克, 收率熔点 195—199℃。

元素分析: 理论值 C56.54 H6.60 N17.20

实测值 C56.58 H6.63 N17.23

步骤 2: 48.8 克(0.10mol)步骤 1 的产物, 200ml 无水乙醇, 12.10 (0.10mol)胆碱。室温搅拌反应 30 分钟, 加入 30 克氧化钙(生石灰), 在 50℃ 搅拌反应, 冷却, 过滤, 滤液经减压蒸干, 余物用乙醚研磨得标题化合物, 重: 50.2 克, 收率 84.94%。熔点 94—97℃。

元素分析: 理论值 C56.83 H7.67 N16.57

实测值 C56.88 H7.75 N16.00

试验 1 苦味试验

分别取实施例 1、实施例 2 化合物、枸橼酸西地那非各 50g, 分别与可压性淀粉 50-80g、微晶纤维素 50-80g、低取代羟丙基纤维素 2-5g、羟丙甲基纤维素 10-20g、微粉硅胶 2-5g 等混合均匀直接压片, 每片分别含枸橼酸西地那非或实施例 1 化合物或 50mg。10 名健康受试者, 嗅觉正常, 其中男性 7 名, 女性 3 名, 年龄 25-58 岁。进行双盲试验, 分别咀嚼上述压制的片剂, 咀嚼后将药物吐出, 并用蒸馏水漱口。结果 10 例感到含实施例 1 化合物和实施例 2 化合物压制的片剂微苦或几乎无苦味, 而全部感到含枸橼酸西地那非压制的片剂苦或苦味较重。上述实验说明本发明的化合物苦味明显比枸橼酸西地那非轻, 因此适宜于制成咀嚼片, 口含片, 口服液等。因口含片给药可避免肝脏的首过效应, 可适当减少用量, 降低毒付作用。

试验 2 体外溶出度试验

分别取实施例 1 化合物和枸橼酸西地那非 50g, 研磨过 40 目筛, 分别装入胶囊, 每粒分别含枸橼酸西地那非和实施例 1 化合物 50mg。

按中国药典 2000 年版二部附录 XC 第一法胶囊溶出度测定法, 以脱气 0.01M 盐酸溶液 (人工胃液) 900ml 为溶出介质, (37 ± 0.5) °C 恒温, 转速每分钟 100 转。分别于 2、5、10 和 15min 时取样约 6ml (同时补充同温介质 6ml), 过滤, 取续滤液 5ml, 用 0.01M 的盐酸溶液稀释至 10ml 作为供试品溶液。

参照国家药品监督管理局标准 WS-404 (X-350) -99 (2) 枸橼酸西地那非片药品标准溶出度项下方法, 分别制备对照品溶液, 照分光光度法, 在 290nm 分别测定吸收度, 计算出每粒胶囊溶出度, 将溶出数据经最小二乘法拟合 Weibull 直线方程, 分别求得体外溶出 Weibull 参数, 结果见表 1

溶出度 % 样品	时 间 (min)					
	2	5	10	15	T ₅₀	T ₈₀
实施例 1 化合物	35.32	88.83	97.76	98.65	2.5	4.5
枸橼酸西地那非	15.14	33.66	55.38	86.36	9.1	13.8

由表 1 可知, 实施例 1 化合物的 T₈₀(溶出 80%所需时间为 4.5 min, 而枸橼酸西地那非为 13.8min。试验数据说明实施例 1 化合物的溶解度和溶解速率明显优于枸橼酸西地那非。因此将实施例化合物制成各种剂型, 可望有更高的生物利用度和起效快等更好的疗效。

试验 3 急性毒性试验

1) 动物和方法 昆明种小白鼠, 体重 18-22g, 雌雄各 25 只, 由河南省实验动物中心提供。受试物实施例 1 化合物小鼠经口急性试验选用 horn 氏法, 将昆明种小鼠随机分为五个组, 每组 10 只, 雌雄各半。受试物五个剂量组分别为 100、215、464、1000、2150mg/kg。小鼠禁食 16 小时, 经口给予受试物, 给药后观察实验动物 14 天, 记录各组动物的中毒表现和死亡时间。结果见表 2。

表 2

动物品种	性别	动物数(只)	剂量(mg/kg.bw)	死亡情况	LD ₅₀
昆明种	雌	5	100	0	794mg/kg
		5	215	0	(可信限 489-
		5	464	1	1290mg/kg)
		5	1000	3	
		5	2150	5	
昆明种	雄	5	100	0	786mg/kg
		5	215	0	(可信限 211-
		5	464	1	844mg/kg)
		5	1000	3	
		5	2150	5	

实验动物灌胃后,活动减弱,数小时后出现死亡,其死之均发生在给药当天,以后无死亡发生。

试验 4 药效学试验

1) 材料与方法

药物: 实施例 1 化合物。动物: 雄性昆明种大鼠, 300-350g, 由河南省实验动物中心提供。

阴茎海绵体内压测定: 电刺激采用灵敏的不锈钢双极电极放在大鼠阴茎皮下, 由信号发生器传送单相矩阵式脉冲。电刺激参数: 电压 5V, 频率 0.5HZ, 脉冲 0.2ms, 持续时间 3min。腔内压的测量采用张力换能器 (LW-10, 上海红旗仪表厂), 连接到一个多波动描记器, 分别测定在给药前 15min 和给药后 15, 30, 45, 60min 时给与电刺激时的海绵体腔内压力。

勃起反应: 电刺激诱导阴茎勃起, 采用灵敏的不锈钢双极电极放在大鼠阴茎皮肤表面, 由信号发生器传送单相矩阵式脉冲。电刺激参数: 电压 40V, 频率 5HZ, 脉冲 5ms, 持续时间 3min。分别记录给药前 4 小时和给药后 0.5 小时电刺激诱导阴茎勃起的潜伏期和持续时间。

2) 结果

阴茎海绵体内压：电刺激能引起腔内压节律性增加。腔内压增加包含两种情况：一是腔内压的幅度，一是海绵体的张力。口服给药 0.5 小时，能显著增加海绵体腔内压的幅度(约 2 倍)和张力的 50%。^b $P<0.05$ 和 ^c $P<0.01$ ，给药前后存在显著性差异，见表 3

勃起反应：口服给药后，能显著缩短阴茎勃起潜伏期和延长勃起持续时间。 $P<0.01$ ，给药前后存在显著性差异，见表 4。

表 3 口服实施例 1 化合物 50mg/kg 对大鼠海绵体腔内压的影响

组别	时间 (min)	腔内压的幅度/kPa	张力/kPa
给药组 (n=9)	给药前对照	0.64±0.25	
	15	1.1±0.4 ^c	0.4±0.3 ^c
	30	1.3±0.6 ^c	0.6±0.4 ^c
	45	1.5±0.6 ^b	0.7±0.4 ^b
	60	1.3±0.5 ^b	0.7±0.6 ^b

表 4 口服实施例 1 化合物 50mg/kg 对大鼠阴茎勃起的影响

组别	n	潜伏期/s		持续时间/s	
		给药前	给药后	给药前	给药后
对照组	11	72±40	73±35	2.0±1.3	1.9±1.6
给药组	11	76±42	23±10	5.0±3	15±6